

SERVICIOS DE FARMACIA Y ENSAYOS CLÍNICOS: ENCUESTA A LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA

Gallastegui Otero, C., *Licenciada en Farmacia, Facultativa Especialista de Área;*
Ascunce Saldaña, P., *Licenciada en Farmacia, Facultativa Especialista de Área;* Dávila Pousa, C., *Licenciada en Farmacia, Facultativa Especialista de Área;* Boado Sexto, A., *Doctora en Farmacia, Jefa de Sección*

Servicio de Farmacia. Hospital Montecelo. Pontevedra.

Palabras clave:

Ensayos clínicos. Servicios de farmacia hospitalaria. Investigación. Muestras de investigación. Protocolos clínicos.

Resumen:

Se ha diseñado una encuesta para conocer la opinión de la industria farmacéutica promotora de ensayos clínicos en España sobre la colaboración de los servicios de farmacia hospitalaria en la realización de los mismos. La encuesta la contestaron 29 laboratorios. El 82,8% de los promotores distribuyen siempre las muestras a través de los servicios de farmacia, y en la mayoría de los casos éstos los dispensan al investigador del ensayo. El farmacéutico de hospital suele colaborar eficazmente en los ensayos y su control de la medicación facilita la monitorización. Entre los problemas detectados se citan que no hay un responsable claro de ensayos clínicos, que el farmacéutico es poco accesible, y errores en el registro de la dispensación de la medicación. Las auditorías realizadas a las farmacias han resultado satisfactorias, aunque se citan ciertos problemas, entre ellos, la falta de procedimientos normalizados de trabajo.

PHARMACY SERVICES AND CLINICAL TRIALS: SURVEY OF THE PHARMACEUTICAL INDUSTRY

Key words:

Clinical trials. Hospital pharmacy services. Research. Research samples. Clinical protocols.

Summary:

A survey was designed to ascertain the opinion of representatives of the pharmaceutical industry that promotes clinical trials in Spain about the collaboration of hospital pharmacy services in these trials. Twenty-nine laboratories completed the survey. Eighty-three percent (82.8%) of the laboratories always distributed trial drugs through the pharmacy services, which, in most cases, dispense the drug to the trial investigator. Hospital pharmacists usually collaborate effectively in trials and their control of the medication facilitates monitoring. Among the problems detected is the absence of a person identified as clearly responsible for the clinical trial, that the pharmacist is not readily available, and errors in the register of medication dispensation. Audits of pharmacies have been satisfactory, but the problems cited include the lack of normalized work procedures.

Farm Hosp 1999;23(4):231-237

INTRODUCCIÓN

En los últimos años estamos asistiendo a un aumento en la cantidad y calidad de los ensayos clínicos promovidos por la industria farmacéutica en nuestro país. Si hace algunos años era difícil conseguir que todos los medicamentos para un ensayo clínico se gestionasen a través del servicio de farmacia, ahora el problema es asumir la carga de trabajo que representa su control integral, con unos recursos humanos y materiales siempre limitados (1). En el servicio de farmacia del Hospital Montecelo, concretamente, cada año se incrementan el número de productos en fase de investigación clínica que debemos custodiar y dispensar, registrando cada uno de ellos según unas normas muy diferentes de acuerdo con su protocolo o con los procedimientos estándar de cada laboratorio promotor.

Correspondencia: Carmen Gallastegui. Servicio de Farmacia. Hospital Montecelo. Mourente, s/n. 36071 Pontevedra.

Fecha de recepción: 17-11-98

Tabla 7. Compensaciones económicas al servicio de farmacia

Los laboratorios las realizan	Número respuestas
Normalmente	4
En algún caso, si se considera necesario	20
No lo ha hecho nunca	5

- «Almacenamiento incorrecto, de fácil acceso y mezclada con medicación de otros ensayos». La medicación de ensayos clínicos debe estar separada del resto de la medicación y debe respetarse las necesarias condiciones de conservación (refrigerado, protegido de la luz, etc.), pero no es fácil que la medicación de cada ensayo esté separado de la medicación de los otros ensayos, y tampoco nos parece imprescindible, pues si deben evitarse por todos los medios la posible confusión con medicación habitual, no es tan probable que se confunda un ensayo con otro, siempre que estén bien etiquetados. Además, algunos promotores envían toda la medicación al principio del ensayo y calculan un número de sujetos a incluir que nunca llegan a participar, como ya se ha comentado en otras revisiones del tema (1). Entre los problemas descritos por algún promotor se cita que las muestras no están en armarios cerrados, sino en estantes abiertos y que suele faltar termómetro de ambiente y registro escrito de temperatura. Creemos que son exigencias particulares de algunos promotores (7), que no son habituales en las farmacias hospitalarias, y si algún laboratorio lo considera necesario debería plantearlo al principio del ensayo e incluso facilitar los medios
- Falta de procedimientos normalizados de trabajo. En la encuesta a servicios de farmacia publicada en 1989 (2) el 29,2% de los servicios habían elaborado unas normas escritas de dispensación de muestras de ensayos clínicos. Los procedimientos normalizados de trabajo los consideran también necesarios otros autores (8, 9) y podría cumplirse

mediante la utilización del programa TRIALS, diseñado por un grupo de trabajo de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (9).

En los aspectos de compensaciones económicas a los servicios de farmacia hubo casi unanimidad en las respuestas y comentarios: todos están de acuerdo en realizarlas cuando la farmacia colabora eficazmente en el ensayo y esté contemplado en el contrato que el promotor firma con el hospital.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ferrer Salvan, MI. El control de los medicamentos de ensayo clínico: perspectivas y necesidades actuales. *El Farmacéutico Hospitales* 1994;52:38-9.
2. Idoate A, Giráldez J, Jiménez Torres NV, Tamés MT, Inaraja MT, Aldaz A. Participación actual del farmacéutico del hospital en los ensayos clínicos de España. *Revista SEFH* 1989;XIII:5-12.
3. Rodilla Calvelo F, Magraner Gil J, Fuentes Ortiz MD, Ferriols Lisart F. Ensayos clínicos y su repercusión en un servicio de farmacia hospitalaria. *Farm Hosp* 1994; 18:249-54.
4. Ley 25/1990, de 20 de noviembre, del Medicamento. BOE n.º 306, de 22 de diciembre de 1990.
5. Real Decreto 561/1993, de 16 de abril, por el que se establecen los requisitos para la realización de ensayos clínicos con medicamentos. BOE n.º 114, de 13 de marzo de 1993.
6. Idoate A, Giráldez J, Inaraja MT, Mangués R. Ensayos clínicos y farmacéutico de hospital. *Revista SEFH* 1988;XII:59-70.
7. Jodar R. Tribuna de opinión. *El Farmacéutico Hospitales* 1994;52:6-8.
8. Sacristán JA, Bolaños E. Papel de los servicios de farmacia en la realización de ensayos clínicos: punto de vista de la industria farmacéutica. *Farm Hosp* 1995; 19:364-7.
9. Idoate A, Giráldez J, Idoipe A, Garrido-Lestache S. Aplicación informática para dispensación y control de medicamentos en investigación clínica. En: Napal V, Serra J, eds. *Farmacia Hospitalaria XXXIX*. Madrid: Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria; 1994. p. 28-34.

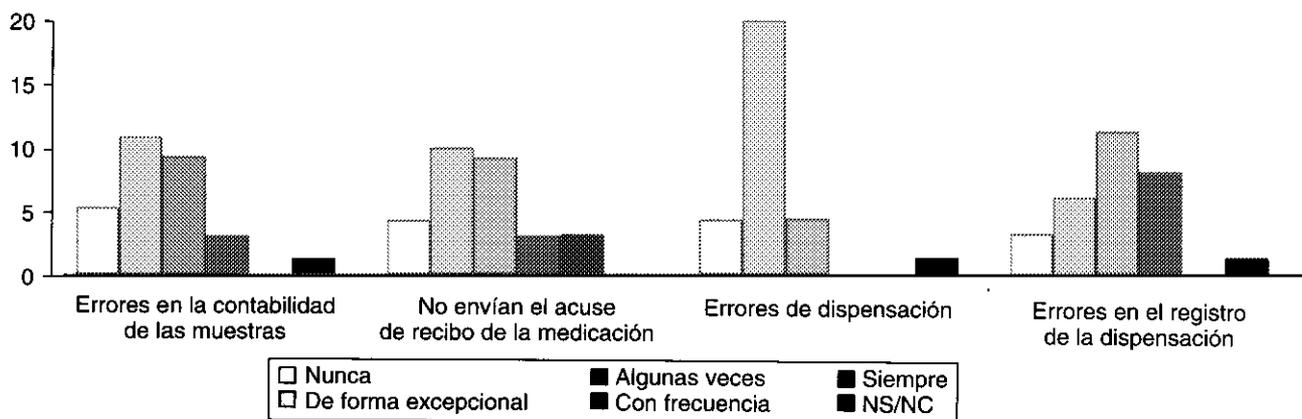


Figura 2.—Problemas más habituales detectados (1 de 2).

la pregunta sobre ensayos en atención primaria se ajustan exactamente a la legalidad, no así las que contestan que distribuyen la medicación sin ser a través de la farmacia «en ensayos de fase I» «cuando el investigador o el farmacéutico deciden lo contrario».

Nuestros resultados sobre el tipo de dispensación discrepan algo sobre los encontrados por Idoate et al (2) en una encuesta a los servicios de farmacia, donde el 53% de los servicios dispensaba las muestras al investigador, el 34,7% al paciente y el 12,3% a ambos. Creemos que nuestros datos reflejan mejor la realidad y que las discrepancias se explican porque nuestra encuesta valora cada ensayo en cada centro de forma individual y es muy frecuente que un mismo servicio de farmacia dispense muestras a los investigadores y también a los pacientes, dependiendo de cada ensayo.

Según nuestros resultados, los propios servicios de farmacia son el factor que más influye en la decisión de dispensar al paciente la medicación del ensayo, ya que sin duda influye de forma importante la disponibilidad de recursos humanos y materiales, muy variables según los hospitales y las demás actividades del servicio.

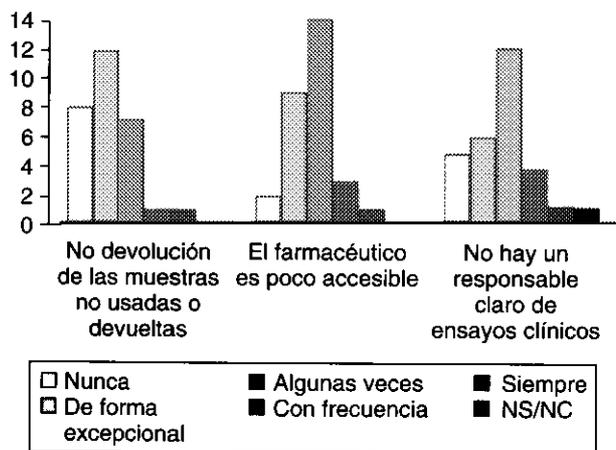


Figura 3.—Problemas más habituales detectados (2 de 2).

La mayoría de problemas detectados son poco frecuentes o excepcionales, siendo los más habituales los errores en el registro de la medicación y problemas de comunicación con el farmacéutico. Sin duda, en los errores de registro habría que buscar responsabilidades compartidas con los propios laboratorios, pues muchas veces no elaboran hojas de registro de dispensación o las van variando a lo largo del ensayo, no mandan suficientes ejemplares, etc.

Cabe destacar que más de un 10% de los promotores han tenido que interrumpir un ensayo clínico por problemas con el servicio de farmacia. Sin embargo, la falta de datos nos impide saber si los problemas surgieron del propio servicio o del tipo de ensayo, pues, en ocasiones, los farmacéuticos somos los únicos que ponemos inconvenientes a la realización de ciertos ensayos que no cumplen las normas de buena práctica clínica.

La realización de auditorías es cada vez más habitual, y ello se refleja en nuestra encuesta con un 62% de promotores que las han llevado a cabo. Los resultados de las mismas no son todo lo satisfactorio que nos hubiese gustado, y creemos fundamental destacar varios problemas detectados:

- «Falta de documentación o documentación mal archivada».

Tabla 6. Resultados de las auditorías

Los resultados de las auditorías fueron	Número de laboratorios
«Satisfactorios»	10
«Bueno, pero mejorable»	1
«Satisfactorio en unos casos y deficiente en otros»	2
«No todo lo positivo que hubiésemos deseado»	1
«Con problemas»	2
«Negativo»	1
No contesta	1

Tabla 3. Respuestas de los laboratorios a las preguntas de la encuesta sobre distribución de las muestras

	Número de laboratorios (porcentaje)
Distribución de las muestras de investigación clínica de forma global	
— Siempre a través del servicio de farmacia	24 (82,8%)
— No contesta	1 (3,4%)
— A veces, no*	4 (13,8%)
Atención primaria	
— Promotores con experiencia de ensayos en atención primaria	9
— Distribución a través de las farmacias de los hospitales de referencia .	5
— Distribución a través de los farmacéuticos de atención primaria	1
— Distribución a través del investigador principal	3

* En casos de ensayos en fase I, en atención primaria o «cuando el investigador o el farmacéutico deciden lo contrario.

dora en nuestro país. Al decidir a qué laboratorios enviábamos la encuesta, nos planteamos hacerlo solamente a los que tuviesen investigación clínica. Sin embargo, dadas nuestras dificultades para conocer de forma objetiva qué laboratorios realizan dicha actividad, decidimos enviar la encuesta a todos y así no perder ninguna posible respuesta, asumiendo que la participación global sería baja.

La distribución se realiza mayoritariamente a través del servicio de farmacia. Hay que tener en cuenta que,

Tabla 4. Dispensación de las muestras en los servicios de farmacia

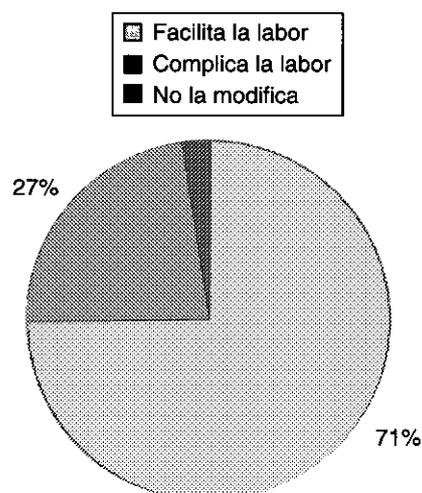
	Número de centros (porcentaje)
Dispensación de las muestras	
— Directamente al paciente	342 (22,1%)
— Al investigador	1.208 (77,9%)
¿De qué depende el tipo de dispensación? (al paciente o al investigador)*	
— Del tipo de ensayo	15
— De la organización interna de la farmacia o del hospital	17
— De otros motivos**	2

* El número de respuestas supera al número de encuestas porque hubo varias respuestas múltiples. ** Como «otros motivos» se citaron el tipo de patología y que «la farmacia del hospital no se quiere responsabilizar».

Tabla 5. Colaboración del farmacéutico de hospital en ensayos clínicos

	Número de laboratorios
El farmacéutico de hospital, normalmente	
— Colabora en la realización de los ensayos clínicos de forma eficaz	15
— Es alguien con quien hay que contar por imperativo legal, pero no aporta nada .	6
— Depende de los farmacéuticos	7
— NS/NC	1
El control de la medicación (entradas-dispensaciones-devoluciones al laboratorio)	
— Facilita la labor de monitorización	17
— Complica la labor de monitorización .	—
— No la modifica	1
— Depende de los hospitales	10

de acuerdo con la Ley del Medicamento (5), es una función del servicio de farmacia la custodia y dispensación de los productos en fase de investigación clínica, por lo que solamente en casos puntuales en atención primaria podrían distribuirse de otra manera. El Real Decreto 561/1993 (6) dice textualmente: «La distribución al investigador de las muestras para ensayo se realizará a través del servicio de farmacia del hospital donde se realice la investigación... Si el ensayo se realiza en el medio extrahospitalario, las obligaciones fijadas en este punto serán asumidas por los servicios farmacéuticos de las estructuras de atención primaria o, en caso de no existir, por los servicios de farmacia de los hospitales de referencia y, de forma extraordinaria, por el investigador principal del ensayo.» Por tanto, las respuestas a

**Figura 1.—Influencia del control de la medicación por el servicio de farmacia sobre la labor de monitorización. Porcentaje global de centros.**

Anexo I. Encuesta (continuación)

<p>12. ¿Han llevado a cabo alguna vez una auditoría que incluyese al servicio de farmacia?:</p> <p><input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No</p> <p>En caso afirmativo, ¿cuál fue el resultado?</p> <p>.....</p> <p>13. Su laboratorio realiza compensaciones económicas a los servicios de farmacia:</p> <p><input type="checkbox"/> Normalmente.</p>	<p><input type="checkbox"/> En algún caso si se considera necesario.</p> <p><input type="checkbox"/> No lo ha hecho nunca.</p> <p>14. ¿Le parece bien que se realicen este tipo de compensaciones?</p> <p><input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No</p> <p>Comentarios:</p> <p>.....</p> <p>.....</p>
---	--

- Archivo de documentación bien, suele faltar termómetro de ambiente, registro escrito de temperatura en nevera y ambiente, algunos procedimientos normalizados de trabajo.
- Problemas en el registro de la dispensación/recogida de muestras. Almacenaje no totalmente correcto. Estantes abiertos, mezcla con medicación de otros ensayos. Fácil acceso.
- Problemas por falta de documentación, de recibís firmados, registros, etc.
- Problemas en el almacenamiento de las cajas de medicación, que producen dificultades para efectuar una rápida visita de auditoría.

Las respuestas sobre la realización de compensaciones económicas figuran en la tabla 7.

La opinión sobre el trabajo de los servicios de farmacia y sobre dichas compensaciones económicas recogida en el apartado de «comentarios» se muestra a continuación:

- Existe gran diversidad de farmacéuticos; hay algunos que colaboran y se interesan por conocer el ensayo, otros sólo asumen el papel de almacenadores y otros se sienten molestos de tener que asumir una responsabilidad más.
- Errores más frecuentes: el servicio de farmacia no tiene un archivo normalizado y extravía documentación a veces tan relevante como pueden ser los códigos de aleatorización. Con frecuencia no presta atención a la numeración de los tratamientos, y los pacientes no son tratados siguiendo la sucesión correlativa que se establece en el protocolo. No existe un consenso, de cara a ensayos clínicos, entre los distintos servicios de farmacia, de forma que cada uno actúa de distinto modo,

Tabla 1. Laboratorios que han contestado la encuesta, clasificados por el número de ensayos clínicos realizados en España en 1997

Número de laboratorios	Número de ensayos
15	<5
5	6-10
5	11-20
4	>20

exige distinta documentación... y al final se complica para el promotor la tarea de gestión de tratamientos porque debe estar constantemente individualizando, preguntando... ¡confundido!

- En la mayoría de los centros de nuestros estudios el servicio de farmacia se limita a recibir la medicación, firmar el acuse de recibo y entregarla al investigador principal. También nos parece que el servicio de farmacia debería tener más conexión con el Comité de Ética del hospital: pide los documentos (protocolo, aceptación del comité, compromiso del investigador, etc.) cuando éste ya lo ha entregado al hospital (Comité Ético).

Están de acuerdo con las compensaciones económicas 25 laboratorios y cuatro están en contra. Muchas respuestas favorables lo eran si se cumplían ciertas premisas, como «si colaboran eficazmente», «cuando exista aportación real», «si está especificado en el contrato» o «en caso de que el servicio de farmacia participe activamente en la dispensación, preparación del fármaco en estudio, así como en la contabilidad y control del mismo. En caso de que no participe en su elaboración o dispensación al paciente debería ser suficiente con el componente de gastos indirectos atribuidos al hospital».

DISCUSIÓN

El porcentaje de participación en el estudio fue bastante bajo, pero hay que tener en cuenta que la mayoría de los laboratorios a los que se envió la carta son meros distribuidores de medicamentos, sin actividad investiga-

Tabla 2. Laboratorios participantes en la encuesta, clasificados por el número total de centros monitorizados en España en 1997

Número de laboratorios	Número de centros
11	≤25
7	26-50
2	51-100
7	101-200
2	>200

Anexo I. Encuesta

1. Número de ensayos clínicos diferentes promovidos por su laboratorio en España que se hayan llevado a cabo durante 1997 (excluir los ya finalizados y los no iniciados todavía y considerar un estudio multicéntrico como un ensayo).

2. Número de centros participantes en dichos ensayos en total (si un centro o investigador participa en dos o más ensayos, considerar dos o más).

3. Según el Real Decreto 561/1993, las obligaciones del promotor incluyen «...También es responsable de la conservación de muestras y de asegurarse que en el centro donde se realiza el ensayo existirá un procedimiento correcto de manejo, conservación y uso de dichas muestras.» Según su experiencia, ¿asegura el servicio de farmacia este «procedimiento correcto»?:

Sí No

4. La distribución al investigador de las muestras para ensayo, ¿las realizan ustedes siempre a través del servicio de farmacia?:

Sí
 No siempre. ¿En qué casos no se hace así?

5. El servicio de farmacia dispensa las muestras:

Directamente al paciente en centros (especificar el número de centros).
 Al investigador en centros.

6. El tipo de dispensación elegido directamente al investigador o al paciente depende de:

El tipo de ensayo.
 La organización interna de la farmacia o el centro.
 Otros: especificar

7. En el caso de ensayos en atención primaria, ¿cómo se realiza la distribución de las muestras?:

A través de los farmacéuticos de atención primaria. Número de centros:

A través de los servicios de farmacia de los hospitales de referencia. Número de centros:

A través del investigador principal del ensayo. Número de centros:

No tenemos experiencia en ensayos en atención primaria.

8. El farmacéutico del hospital normalmente:

Colabora en la realización de los ensayos clínicos de forma eficaz.
 Es alguien con quien hay que contar por imperativo legal, pero no aporta nada.

9. El control de la medicación (entradas-dispensaciones-devolución al laboratorio):

Facilita la labor de monitorización.
 Complica la labor de monitorización.
 Depende de los hospitales.

Porcentaje (aproximado) de centros en los que facilita

Porcentaje (aproximado) de centros en los que complica

10. Los problemas más habituales que se plantean en los servicios de farmacia son:

— Cometen errores en la contabilidad de las muestras:

Nunca.
 De forma excepcional.
 Algunas veces.
 Con frecuencia.
 Siempre.

— No envían el acuse de recibo de las muestras:

Nunca.
 De forma excepcional.
 Algunas veces.
 Con frecuencia.
 Siempre.

— Dispensación de las muestras:

• Se cometen errores en la dispensación:

Nunca.
 De forma excepcional.
 Algunas veces.
 Con frecuencia.
 Siempre.

• No se registra la dispensación adecuadamente:

Nunca.
 De forma excepcional.
 Algunas veces.
 Con frecuencia.
 Siempre.

— No devuelven la medicación usada o los envases devueltos por los pacientes:

Nunca.
 De forma excepcional.
 Algunas veces.
 Con frecuencia.
 Siempre.

— El farmacéutico es poco accesible (dificultad de localización, de horario, etc.):

Nunca.
 De forma excepcional.
 Algunas veces.
 Con frecuencia.
 Siempre.

— No hay un responsable claro de los ensayos clínicos:

Nunca.
 De forma excepcional.
 Algunas veces.
 Con frecuencia.
 Siempre.

11. ¿Su laboratorio ha tenido que interrumpir alguna vez un ensayo clínico por problemas con el servicio de farmacia?:

Sí No

La relación entre los monitores de los estudios y los servicios de farmacia es cada vez más estrecha, y todo ello conduce a una mayor dedicación por parte de los farmacéuticos implicados. El desempeño adecuado de la función de custodia y dispensación de las muestras de investigación clínica es fundamental para el desarrollo de los ensayos clínicos de acuerdo con la buena práctica clínica.

Los monitores de los ensayos, que visitan periódicamente los servicios de farmacia de muchos hospitales, han comentado en muchas ocasiones que dicha labor la realizamos los farmacéuticos de una manera muy desigual, y de estos comentarios surgió la idea de conocer mejor cómo están colaborando las farmacias de los hospitales en los ensayos clínicos. Puesto que hay varios trabajos publicados (2-4) que describen, desde el punto de vista de los farmacéuticos, cómo es esta colaboración, nos pareció interesante conocer el otro punto de vista, es decir, el de los promotores de los ensayos clínicos.

El objetivo de este trabajo es conocer la opinión de la industria farmacéutica promotora de ensayos clínicos sobre la colaboración de los servicios de farmacia en la realización de los mismos.

MÉTODO

Se diseñó una encuesta sobre ensayos clínicos y farmacia de hospital. La muestra a estudiar la constituyeron los 158 laboratorios farmacéuticos con ficha en nuestro servicio.

Variables a estudiar

La encuesta, que figura en el anexo I, constaba de los siguientes apartados:

- Datos sobre la actividad investigadora del laboratorio: número de ensayos clínicos promovidos en España en 1997 y número total de centros participantes.
- Datos sobre dispensación de las muestras de investigación clínica: comprobar si la distribución se realiza a través del servicio de farmacia y si éste dispensa las muestras directamente al paciente o al investigador.
- Datos sobre la colaboración de los servicios de farmacia en ensayos clínicos y los problemas más habituales que detectan los monitores.
- Existencia de compensaciones económicas.
- Opinión sobre el trabajo de los servicios de farmacia y sobre dichas compensaciones económicas.

Recogida de datos

La encuesta elaborada se envió a los laboratorios, junto a una carta en la que se explicaban los motivos del estudio y la metodología, y se daba un plazo para con-

testar de un mes y medio (del 15 de marzo al 30 de junio de 1998).

Se recogieron y tabularon los datos de todas las encuestas contestadas recibidas.

Análisis estadístico de los datos

Para el análisis de datos se han empleado técnicas estadísticas descriptivas. Para los datos de la escala nominal, la medición descriptiva se ha hecho mediante la frecuencia absoluta y el porcentaje. Los datos expresados en la encuesta de un laboratorio como porcentaje de centros se multiplicaron por el número de centros monitorizados por ese laboratorio para obtener el total de centros y el porcentaje referido al total de centros.

RESULTADOS

De las 158 encuestas enviadas, seis fueron devueltas por el correo, cinco laboratorios contestaron que no tenían actividad investigadora en España, 29 contestaron la encuesta y 118 no contestaron, lo que significa una participación del 22,4%.

En las tablas 1 y 2 se recogen los datos de participación, diferenciando los laboratorios participantes por el número de ensayos realizados en España en 1997 y el número total de centros monitorizados.

El total de centros hospitalarios que participaron en estos ensayos clínicos fue de 1974.

Un laboratorio, que no realizó investigación en España en 1997, contestó solamente al apartado de compensaciones económicas y otro, en el mismo caso, basó sus respuestas en su experiencia de años anteriores.

Los datos referentes a la distribución y dispensación de las muestras de investigación se muestran en las tablas 3 y 4.

La percepción por parte de los promotores de la colaboración del farmacéutico de hospital en la realización de los ensayos se refleja en la tabla 5. La figura 1 muestra la influencia del control de la medicación sobre la labor del monitor, expresado en porcentajes sobre el número total de centros monitorizados.

En las figuras 2 y 3 se reflejan los problemas más habituales detectados por los promotores.

Tres promotores han referido alguna interrupción de un ensayo por causa del servicio de farmacia (10,3%).

Auditorías

Dieciocho laboratorios han realizado auditorías de ensayos clínicos incluyendo al servicio de farmacia (62,1%). Los resultados de las mismas se reflejan en la tabla 6.

Algunos de los comentarios y problemas descritos como resultado de las auditorías los transcribimos a continuación, tal como fueron expresados en las encuestas: